

Diabetes y cardiopatía isquémica crónica

DR. JORGE LERMAN¹, MTSAC

Contenidos

- Conceptos fisiopatológicos
- Cardiopatía isquémica y diabetes en mujeres
- Diabetes, ¿equivalente de cardiopatía isquémica?
- Cuándo y cómo investigar cardiopatía isquémica en diabéticos
- Tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica y diabetes
 - Control de la glucemia
 - Hipogluceniantes
 - Hipolipemiantes
 - Antihipertensivos
 - Revascularización miocárdica
- Conclusiones
- Referencias

Abreviaturas

ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
ATC	Angioplastia transluminal coronaria	LDL	Lipoproteínas de baja densidad
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	SLD	Stents liberadores de droga
ECG	Electrocardiograma	SRA	Sistema renina-angiotensina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad		

Desde hace más de 25 años se sabe que la diabetes acentúa la gravedad de todas las fases de la aterosclerosis, tanto su génesis, como su desarrollo y sus complicaciones. Esto se manifiesta tanto en la cardiopatía isquémica como en las demás localizaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁽¹⁾

En la aparición de la enfermedad cardiovascular, según sobresale en los primeros informes del estudio de Framingham, se descubrió que la presencia de diabetes en la población aparentemente sana por lo menos duplica el riesgo de pa-

decir eventos cardiovasculares en un seguimiento de más de 20 años.⁽¹⁾ De estas publicaciones surgen interesantes conclusiones, como que una persona diabética de 45 a 64 años tiene un riesgo cardiovascular equivalente a otra no diabética de 55 a 74 años.⁽¹⁾ También se advierte el diferente impacto que tiene la diabetes sobre la aparición de enfermedad cardiovascular según el sexo. Los demás factores de riesgo clásicos anuncian una mayor probabilidad del surgimiento de cardiopatías en el futuro con similar grado de potencia en ambos sexos, pero en el caso de las mujeres

¹ Jefe de la División Cardiología. Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Profesor Asociado de Cardiología. Universidad de Buenos Aires

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

diabéticas, su pronóstico es mucho más grave que el de sus pares del sexo masculino; en los varones, la diabetes duplica el riesgo de enfermedad aterosclerótica, en tanto que en las mujeres lo triplica. Esta diferencia se hace mucho más notable por debajo de los 55 años, dado que el riesgo relativo en el sexo femenino es superior a 5.⁽¹⁾ Estos datos corresponden a la década de los años setenta, es decir, antes de la aplicación generalizada de la mayoría de las modernas estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad aterosclerótica. Desconocemos si las proporciones seguirán siendo las mismas en la actualidad, pero esos datos conservan la pureza de la información derivada de la historia natural de la enfermedad y sus llamativas diferencias según el sexo. No se discute que la mujer diabética premenopáusica pierde su natural protección cardiovascular.⁽²⁾ Estas diferencias en función del sexo se repetirán respecto de otros aspectos de la relación entre diabetes y cardiopatía isquémica, y su explicación radicaría en factores vinculados con diferencias en el tratamiento de la diabetes según el sexo o, más probablemente, en mecanismos fisiopatológicos diferentes.

Desde otro punto de vista, la diabetes es varias veces más frecuente en los pacientes coronarios que en la población general. Su prevalencia en la población adulta es algo superior al 5% y oscila entre el 1% en los individuos de 20 a 39 años y el 13% en los mayores de 60.⁽³⁾ En los pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica, la frecuencia de diabetes es del 25% al 30%, como lo muestran los grandes ensayos clínicos sobre esta patología, cuya edad ronda entre los 50 y los 70 años.

En los pacientes con cardiopatía isquémica confirmada, el grupo de los diabéticos posee peor pronóstico, ya que registran más de un 50% de exceso en su morbilidad al año luego de un infarto agudo de miocardio.^(4, 5) Los pacientes diabéticos tienen una incidencia mayor de enfermedad de múltiples vasos, estenosis más graves y, especialmente, mayor extensión de la enfermedad en cada vaso. A pesar de ello, la diabetes permanece como un predictor independiente aun luego del ajuste para la extensión de la enferme-

dad coronaria en la angiografía y otras variables clínicas relevantes.⁽⁶⁾ Asimismo, se aprecian diferencias notorias en el curso de eventos coronarios agudos. Datos provenientes de grandes ensayos multicéntricos⁽⁶⁻⁸⁾ demuestran que los diabéticos duplican la mortalidad intrahospitalaria del infarto a pesar de una tasa similar de reperfusión de la arteria responsable y las mujeres diabéticas sufren una proporción de muerte aun mucho mayor.

Los pacientes diabéticos presentan peor pronóstico ante eventos cardiovasculares, ya que poseen mayor incidencia de enfermedad de múltiples vasos y más extensión de la enfermedad en cada arteria.

Más de dos tercios de los pacientes diabéticos fallecen de cardiopatía isquémica, una cifra sustancialmente superior al resto de la población.⁽⁹⁾ Publicaciones de la encuesta estadounidense NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), mostraron datos sumamente llamativos de la evolución en el tiempo de la mortalidad en diabéticos. En las últimas décadas se observó una constante declinación en la mortalidad por causa cardiovascular en la población general: 36% en los varones y 27% en las mujeres, no diabéticos. Sin embargo, esta declinación fue de sólo el 13% en los varones diabéticos y, sugestivamente, la mortalidad cardiovascular aumentó el 23% entre las mujeres diabéticas.⁽¹⁰⁾

Conceptos fisiopatológicos

Los mecanismos por los cuales la diabetes lesiona de tal manera al aparato cardiovascular son variados. El metabolismo lipídico se altera sustancialmente con la aparición de la típica "tríada dislipidémica aterogénica", integrada por elevación de triglicéridos, disminución del colesterol HDL y aparición de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas.⁽¹¹⁾ Estas últimas y otras macromoléculas son muy vulnerables al proceso de glicosilación en presencia de hiperglucemia.⁽¹²⁾ En estas condiciones se incre-

menta en alrededor del 25% la exposición a ser captadas por los receptores endoteliales y pasar a la capa íntima de la pared vascular.⁽¹³⁾ La diabetes es un clásico modelo de disfunción endotelial que, a su vez, es el mecanismo fundamental del origen y desarrollo de la placa de ateroma. Esto ha sido claramente demostrado mediante pruebas clínicas en arterias coronarias y periféricas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ En la diabetes están magnificados todos los mecanismos conocidos que resultan de la disfunción endotelial, los cuales se detallan en la Tabla 1. Es bien sabido que la disfunción endotelial interfiere con la vasodilatación dependiente del endotelio y aun puede provocar vasoconstricción paradójica.

Además de la disfunción endotelial, operan otros mecanismos a diferentes niveles orgánicos. La diabetes provoca profundas alteraciones del sistema de la coagulación: las plaquetas muestran mayor predisposición a la agregación⁽¹⁷⁾ y aumentan la secreción de tromboxano-A,⁽¹⁸⁾ se eleva la concentración de fibrinógeno circulante⁽¹⁹⁾ y se reduce la fibrinólisis por incremento del PAI-1.⁽²⁰⁾ Es clásica la disfunción autonómica, con predominio de la activación simpática, dado que se afectan en primera instancia las fibras parasimpáticas. La consecuencia es una tendencia a la taquicardia, la vasoconstricción, la hiperten-

sión arterial y a una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.⁽²¹⁻²³⁾ Por último, los pacientes diabéticos derivan su metabolismo celular hacia una mayor utilización de ácidos grasos libres como fuente energética a expensas del consumo de glucosa, con el consiguiente perjuicio en términos de eficiencia energética.⁽²⁴⁾ La hiperglucemia altera la formación de la matriz intercelular subendotelial y provoca un engrosamiento de la membrana basal.⁽²⁵⁾ Estudios histopatológicos demostraron que las placas de ateroma son sustancialmente diferentes en presencia de diabetes. Tanto en muestras obtenidas por cateterismo, a través de aterectomías intracoronarias,⁽²⁶⁾ como en estudios realizados en autopsias⁽²⁷⁾ se demostró más infiltración de macrófagos y mayor formación de trombos en individuos diabéticos.

Cardiopatía isquémica y diabetes en mujeres

En todas las fases evolutivas de la diabetes y para cualquier punto final o criterio de evaluación, la diabetes siempre es más grave en las mujeres. Además de las diferencias ya señaladas, en los más de 15.000 casos analizados en el estudio caso-control INTERHEART se observó que la diabetes determinaba un riesgo significativamente superior de padecer infarto de miocardio en el sexo femenino.⁽²⁸⁾ Un metaanálisis reciente que incluyó 37 estudios prospectivos conducido por Huxley y cols. demostró muerte coronaria en el 5,4% en pacientes con diabetes y en el 1,6% en aquellos sin ella, pero dentro del grupo diabético, el riesgo relativo fue un 50% mayor para las mujeres, aun luego de ajustar los datos para la edad y otros factores de riesgo.⁽²⁹⁾ Estos autores encontraron además que entre los diabéticos las mujeres tenían valores superiores de presión arterial y lípidos.

Uno de los motivos que podría explicar el exceso de riesgo cardiovascular que impone la diabetes en el sexo femenino es un "sesgo de tratamiento": Wexler y cols. analizaron 3.849 pacientes diabéticos y concluyeron que las mujeres re-

- Reducción de la producción de óxido nítrico y prostaciclina y aumento de endotelina y angiotensina II
- Acumulación de radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo)
- Liberación de citocinas proinflamatorias
- Mayor atracción y adhesión de leucocitos al endotelio
- Mayor reclutamiento de monocitos y macrófagos en la capa íntima
- Secreción de factores de crecimiento
- Proliferación y migración de fibroblastos y músculo liso
- Acumulación de matriz extracelular que acentúa la rigidez vascular
- Producción de metaloproteinasas por los macrófagos con degradación de la cubierta fibrosa de la placa de ateroma

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con la disfunción endotelial en la diabetes

ciben menos frecuentemente medicación hipoglucemiante, antihipertensiva, estatinas y aspirina, y alcanzan en menor proporción la metas para los valores de hemoglobina glicosilada, presión arterial y colesterol LDL recomendados por las normas vigentes.⁽³⁰⁾

La mayoría de las series analizadas demuestran que las mujeres tienen mayor probabilidad de eventos coronarios y mortalidad. Según algunos autores, este fenómeno podría estar explicado en parte por un "sesgo de tratamiento".

Pero además se han comprobado efectos fisiológicos saludables directos de las hormonas ováricas. Los estrógenos disponen de receptores específicos en la membrana endotelial, través de los cuales desarrollan un efecto vasodilatador dependiente del endotelio: estimulan la óxido nítrico sintetasa endotelial y de este modo favorecen la síntesis de óxido nítrico que provoca una serie de otros efectos beneficiosos, como antiagregación plaquetaria e inhibición de la migración y proliferación celulares.^(31, 32) Por otra parte, los estrógenos mejoran el perfil lipídico circulante, ya que reducen los niveles de colesterol LDL, aumentan el colesterol HDL y atenúan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.^(33, 34) Por último, se ha reconocido un efecto bloqueante cálcico de los estrógenos, por el cual ejercerían un efecto vasodilatador a través de la relajación del músculo liso vascular.⁽³⁵⁾ Las razones por las que las mujeres diabéticas pierden estos efectos saludables no se conocen en profundidad, pero existen evidencias de que la disfunción endotelial que acompaña a la diabetes los anula e incluso los revierte.⁽³⁶⁾

Investigadores del Nurses Health Study, que analizaron prospectivamente una cohorte de 117.629 enfermeras de 30 a 55 años a partir de 1976, informaron que el riesgo relativo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular fue del triple, aun antes de establecerse el diagnóstico de diabetes, respecto de las mujeres que nunca desarrollaron diabetes.⁽³⁷⁾ Estas observaciones fortalecen la hipótesis de que los mecanismos fisiopatológicos que alteran el metabolismo

de los hidratos de carbono con todas sus consecuencias desfavorables comienzan mucho antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad; por lo tanto, parece conveniente iniciar un programa de prevención agresivo en una etapa temprana en pacientes de alto riesgo de sufrir diabetes, por ejemplo aquellos con hiperglucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o con antecedentes familiares de la enfermedad.

Diabetes, ¿equivalente de cardiopatía isquémica?

Tres estudios importantes componen el núcleo de la evidencia que justificó que el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) considerara que los pacientes diabéticos libres de enfermedad coronaria tienen un riesgo coronario equivalente a los no diabéticos portadores de enfermedad coronaria.⁽³⁸⁾ Haffner y cols. efectuaron un seguimiento de 2.432 individuos finlandeses durante 7 años, al cabo de los cuales registraron la incidencia de eventos cardiovasculares en cuatro subgrupos previamente establecidos. La mortalidad cardiovascular fue de alrededor del 2% en los casos sin diabetes ni cardiopatía isquémica, del 15,9% en los casos sin diabetes pero con cardiopatía isquémica, del 15% en los diabéticos sin cardiopatía isquémica y del 42% en los diabéticos con cardiopatía isquémica. La incidencia de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular mostró resultados semejantes.⁽³⁹⁾ Mukamal y cols. analizaron 1.935 pacientes dados de alta luego de haber sido hospitalizados por infarto agudo de miocardio en 45 hospitales de los Estados Unidos. Al cabo de un seguimiento medio de 3,7 años, el riesgo para mortalidad total fue similar en los pacientes diabéticos sin infarto previo que en los pacientes no diabéticos pero con infarto previo. Cuando se combinaron diabetes e infarto previo, la mortalidad se duplicó. En esta población, la diabetes en el sexo femenino duplicó el riesgo del infarto previo, mientras que en el hombre la diabetes y el infarto previo tuvieron un riesgo similar.⁽⁴⁰⁾

Malmberg y cols. analizaron los 8.013 casos del estudio OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), un registro internacional de pacientes internados por angina inestable o infarto no-Q.⁽⁴¹⁾ Esta población fue clasificada en cuatro grupos de acuerdo con el antecedente de diabetes, de enfermedad cardiovascular (definida como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización previos), o su combinaciones. Al cabo de 2 años de seguimiento, las tasas de mortalidad global fueron las siguientes: del 7% en pacientes sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, del 13% en diabéticos sin enfermedad cardiovascular, del 13% en enfermedad cardiovascular previa pero sin diabetes y del 20% con ambos antecedentes. Los resultados para mortalidad cardiovascular, nuevo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca fueron semejantes. También en este caso el riesgo relativo de las mujeres casi duplicó el de los varones. Nuevamente se pone en evidencia la estrecha interacción entre diabetes y sexo femenino. En la Figura 1 se resumen estos resultados en forma comparativa.

Los tres estudios comentados sugieren que el riesgo cardiovascular de ser diabético equivaldría al de ser portador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El conjunto de la evidencia aportada adquiere mayor fuerza por tratarse de poblaciones provenientes de distintas regiones geográficas y con formas clínicas diferentes: pacientes ambulatorios,⁽³⁹⁾ síndromes coronarios agudos.^(40, 41) A pesar de esas diferencias, las tendencias fueron paralelas en las tres poblaciones y se reprodujeron para todos los puntos finales explorados. Por lo tanto, el ATP III indica que los objetivos del tratamiento de los pacientes diabéticos deben ser idénticos a los de los pacientes coronarios o portadores de localizaciones equivalentes de la enfermedad aterosclerótica: cerebrovascular, aórtica o de los miembros inferiores. En consecuencia, todos los pacientes diabéticos deberían recibir fármacos hipolipemiantes (preferentemente estatinas) para lograr un colesterol LDL inferior a 70 mg/dl, aspi-

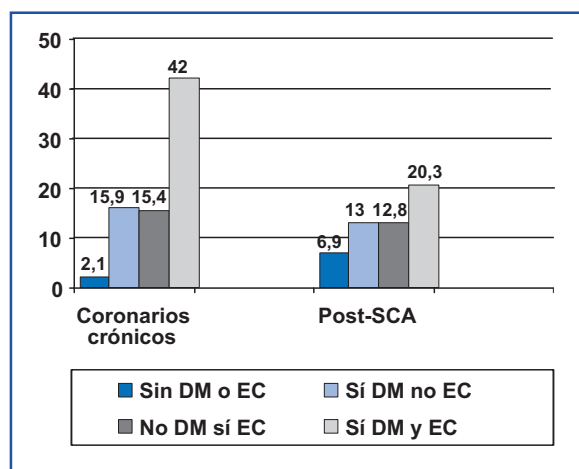


Fig. 1. Incidencia de eventos cardiovasculares según la presencia de diabetes, enfermedad cardiovascular o ambos en pacientes ambulatorios luego de 7 años de seguimiento⁽⁴¹⁾ (izquierda) y en pacientes con angina inestable o infarto no Q luego de 2 años de seguimiento (derecha).⁽⁴³⁾ Se destaca la equivalencia de riesgo entre los individuos diabéticos y su contraparte no diabética pero con antecedentes de enfermedad cardiovascular. DM: Diabetes EC: Enfermedad cardiovascular. SCA: Síndrome coronario agudo.

rina y alcanzar un control estricto de la presión arterial, de preferencia menor de 130/80 mm Hg. Sin embargo, algunos autores cuestionan esta conducta indiscriminada y recomiendan estratificar a los pacientes diabéticos según el riesgo de padecer un evento coronario a 10 años, a los fines de la indicación de estatinas.^(42, 43) La mayoría de los pacientes diabéticos superan ese umbral de riesgo y serían candidatos a ese tratamiento, pero seguramente los hay con riesgo inferior. En ninguno de los tres estudios comentados se estratificó al grupo diabético en función de su perfil de riesgo cardiovascular, sino que los diabéticos se consideraron globalmente como un grupo. Por lo tanto, se debería tomar en cuenta la posibilidad de considerar que los diabéticos no conforman una población homogénea y que, en cambio, existen diferentes niveles de riesgo entre ellos.

Cuándo y cómo investigar cardiopatía isquémica en diabéticos

Ciertas particularidades epidemiológicas y clínicas de la diabetes plantean los siguientes dilemas en la práctica médica:

1. Es una enfermedad crónica común, cuya incidencia está en rápido aumento en la población mundial y se pronostica que su prevalencia se duplicará en los próximos 25 años, especialmente en los países en vías de desarrollo.
2. La cardiopatía isquémica es muy frecuente entre los diabéticos; se estima que alrededor del 60% de ellos la padecerían.⁽⁴⁴⁾
3. La gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria suele ser mayor.⁽⁴⁵⁾
4. Muchos diabéticos tienen isquemia miocárdica asintomática, a veces grave, como consecuencia del compromiso de las fibras nerviosas aferentes debido a la neuropatía diabética. Una proporción importante de pacientes con neuropatía periférica y disautonomía padecen infarto de miocardio silente.⁽⁴⁶⁾
5. No está claro si es razonable explorar de rutina a todos los pacientes diabéticos asintomáticos con el objeto de identificar isquemia miocárdica, o si existen subgrupos identificables de mayor riesgo en los que se justifique implementar un algoritmo de estudio.
6. Tampoco hay evidencias sólidas que indiquen que al detectar estos casos se pueda revertir el mal pronóstico y prevenir eventos coronarios o muertes.

El problema de la isquemia miocárdica asintomática permite asimismo plantear la hipótesis de que en ausencia de síntomas de alarma, el diagnóstico de la enfermedad puede retardarse y contribuir así a su progresión y extensión antes del diagnóstico. Albers y cols.⁽⁴⁴⁾ y Di Carli y cols.⁽⁴⁷⁾ cols. publicaron recientemente minuciosas revisiones de la evidencia disponible acerca de la prevalencia de isquemia miocárdica estudiada con ergometría, radioisótopos o ecocardiografía, de la sensibilidad y la especificidad de estos métodos para detectar enfermedad coronaria con la angiografía como control y, asimismo, una evaluación del valor pronóstico de estos hallazgos y las indicaciones de dichos procedimientos diagnósticos en diabéticos asintomáticos.

La prevalencia de isquemia detectada por SPECT en reposo y apremio es una función de la

gravedad de la población estudiada. En el DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), un estudio prospectivo multicéntrico integrado por pacientes diabéticos asintomáticos reclutados en la comunidad y estudiados mediante SPECT con adenosina como apremio, la prevalencia de isquemia fue del 22%, con el 6% de casos con criterios de alto riesgo.⁽⁴⁸⁾ Por el contrario, en un estudio de 1.427 pacientes realizado en la Clínica Mayo con metodología similar, la detección de isquemia fue del 6% y el 18% de alto riesgo.⁽⁴⁹⁾ Estas diferencias se explican porque el último grupo estaba integrado por pacientes con mayor duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada más elevada, mayor incidencia de enfermedad arterial periférica, más dislipidemia e hipertensión con una tasa menor de utilización de estatinas, mayor proporción de pacientes con ondas Q en el ECG y mayor cantidad de pacientes estudiados con fines prequirúrgicos, es decir una población con mayor riesgo clínico. Las variables que más se asociaron con alto riesgo fueron la enfermedad arterial periférica y ondas Q en el ECG,⁽⁴⁸⁾ duración de la diabetes y pruebas disautonómicas positivas.⁽⁴⁹⁾ En el estudio de la Clínica Mayo se efectuó coronariografía en los pacientes de alto riesgo y se hallaron lesiones coronarias significativas en el 61% de los casos.⁽⁴⁹⁾ Un estudio italiano similar de 1.323 pacientes informó el 9% de pruebas SPECT positivas, entre las que hallaron un 85% de lesiones angiográficas significativas.⁽⁵⁰⁾ Estos datos muestran la confiabilidad de las pruebas funcionales evocadoras de isquemia, dado que cuando son anormales predicen lesiones coronarias significativas con bastante precisión. Albers y cols. estiman que la sensibilidad global de las pruebas funcionales con imágenes para detectar enfermedad coronaria en diabéticos asintomáticos oscila entre el 80% y el 90%, algo superior para los radioisótopos que para la ecocardiografía, mientras que la ergometría arroja cifras inferiores. La especificidad de los tres métodos es de alrededor del 80%, levemente superior para la ecocardiografía, intermedia para la ergometría e inferior para los radioisótopos.⁽⁴⁴⁾

Es necesario reconocer que considerar a la coronariografía como patrón de comparación (*gold standard*) de las pruebas funcionales no invasivas tiene algunas limitaciones. Una de ellas es metodológica, el sesgo de selección, ya que tanto en la práctica clínica como en los estudios publicados la decisión de realizar la coronariografía se halla influida por el resultado de la prueba funcional. Esto hace que la muestra analizada esté compuesta por los pacientes de mayor riesgo, lo que invalida la extrapolación de los resultados a la población general.

Aún no se cuenta con estudios a gran escala con una población no seleccionada a la que se le hubiera practicado coronariografía, tanto a los pacientes con pruebas normales como anormales, con la finalidad de obtener cifras de sensibilidad y especificidad confiables. Otro hecho relativamente común es que la extensión y la magnitud de las alteraciones halladas en las pruebas no invasivas revelan más segmentos isquémicos o necróticos que lo expresado por la coronariografía.^(47, 49) A pesar de que estas discrepancias entre anatomía y función se suelen rotular como "falsos positivos" de las pruebas no invasivas, probablemente indiquen la existencia de enfermedad de los pequeños vasos o disfunción microvascular, hechos sumamente característicos de la diabetes. Es muy frecuente visualizar coronariografías de pacientes diabéticos en las que se observan arterias difusamente enfermas, con placas ateroscleróticas a lo largo de todo su recorrido, con lesiones obstructivas localizadas o sin ellas. Estas imágenes evocan un endotelio completamente afectado, cuya enfermedad se extiende hasta los pequeños vasos y arteriolas, que constituyen la clásica microangiopatía diabética. Esto confirma que las pruebas funcionales no invasivas proporcionan una información más completa y fiel de la carga isquémica y su repercusión sobre la función miocárdica.⁽⁵¹⁾ Desde este punto de vista, podría expresarse que esta situación constituiría en realidad un "falso negativo" de la coronariografía. Di Carli y cols. demostraron el papel de la diabetes sobre la función microvascular y las consecuencias que tienen la resistencia a la insulina y la hiperglucemia.⁽⁵²⁾

Cada vez adquiere más aceptación la posición de jerarquizar el pronóstico por sobre el diagnóstico en el momento de analizar la evaluación clínica de un paciente, estrategia que es particularmente válida en el caso de la diabetes asintomática. Descubrir lesiones angiográficas es menos importante que identificar pacientes de alto riesgo en los cuales una intervención agresiva podría reducir la incidencia de eventos coronarios o muerte en el futuro. Existe una cadena de objetivos de importancia creciente, que se inicia con la anatomía angiográfica y sigue con un gradiente de trascendencia práctica dado por la repercusión funcional, el riesgo clínico y finalmente el beneficio que podría otorgar determinada intervención adecuadamente validada. En otras palabras, se justifica implementar un algoritmo de evaluación si es posible identificar a los pacientes de mayor riesgo y se dispone de un tratamiento capaz de reducirlo. La prueba ergométrica convencional aporta más información pronóstica que diagnóstica. Wei y cols. estudiaron 1.263 pacientes con diabetes, a los que siguieron durante 12 años, y encontraron una estrecha relación entre la capacidad funcional y la mortalidad; concluyeron que cada MET de incremento se asociaba con un 25% de reducción en la mortalidad.⁽⁵³⁾ Cheng y cols. controlaron 2.333 diabéticos durante 15 años luego de una ergometría y hallaron una llamativa correlación entre la reducción de la frecuencia cardíaca durante la recuperación del ejercicio (como indicador de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, o indemnidad de la función autonómica) y la mortalidad.⁽⁵⁴⁾ Estos datos sugieren que, a los fines pronósticos, se debería jerarquizar a los indicadores que ergométricos más allá de los cambios del segmento ST. El valor pronóstico del ecocardiograma con apremio fue analizado por Marwick y cols. en 937 diabéticos seguidos durante 4 años. Una respuesta anormal fue un predictor independiente de mortalidad, aunque el marcador más fuerte fue la selección por parte del médico de los pacientes para realizar el apremio físico, es decir que el solo hecho de poder realizar el estudio indicaba un riesgo clínico menor y por ende mejor pronóstico.⁽⁵⁵⁾ El estudio de la Clínica Mayo es el más extenso

de los que investigaron el valor del SPECT en diabéticos asintomáticos. Entre los que no fueron intervenidos, la mortalidad anual fue del 1,6% en los de bajo riesgo y del 3,4% en los de alto riesgo expresado por la extensión de los defectos de perfusión.⁽⁴⁹⁾

En la estratificación de riesgo del paciente diabético asintomático toman valor pronóstico otros indicadores ergométricos más allá de los cambios del segmento ST.

Es importante destacar el menor riesgo clínico de los pacientes que pueden realizar una prueba de esfuerzo y dentro de éstos el mayor valor de los métodos complementarios con imágenes como el SPECT cardíaco.

La literatura relacionada con la aplicación de las pruebas funcionales en el estudio de los pacientes diabéticos asintomáticos es muy abundante y en los párrafos precedentes se discutieron los estudios más relevantes. Al evaluar a estos pacientes, el objetivo primordial es poder identificar al subgrupo con isquemia de alto riesgo que permita implementar una estrategia terapéutica consecuente capaz de reducirlo. Pero la evidencia aún es muy escasa, debido a que las muestras no son significativas o existen claros sesgos de selección. La Asociación Americana de Diabetes presentó un consenso en el que define la población en la que estaría justificada una prueba funcional para indagar la isquemia miocárdica, que se muestra en la Tabla 2.⁽⁵⁶⁾ Esta propuesta sugiere además qué técnica aplicar en cada caso: en los pacientes con sospecha electrocardiográfica de isquemia o infarto estaría indicado un estudio por imágenes (ecocardiograma o radioisótopos), mientras que en los demás grupos sería adecuada una ergometría. Sin embargo, los autores del consenso reconocen que esta propuesta está basada en la opinión conjunta de un panel de expertos y no en evidencias aportadas por estudios clínicos planeados con objetivos preestablecidos. Se encuentra en marcha el estudio DIAD, que analiza 1.123 pacientes asignados al azar a manejo clínico habitual *versus* estudio de perfusión miocárdica con SPECT y apremio con adenosina

- 1) Síntomas torácicos atípicos
- 2) Alteraciones en el ECG sugestivas de isquemia o necrosis
- 3) Enfermedad obstructiva carotídea o periférica
- 4) Pacientes mayores de 35 años, sedentarios, que planean iniciar un programa de actividad física vigorosa
- 5) Dos o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Hipercolesterolemia
 - Hipertensión arterial
 - Tabaquismo
 - Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
 - Microalbuminuria

▲ **Tabla 2.** Criterios para indicar una prueba provocadora de isquemia en diabéticos asintomáticos (tomado de la Asociación Americana de Diabetes)

y decisión basada en el resultado. Al cabo de 5 años de seguimiento se conocerá la relación entre una perfusión anormal y la incidencia de eventos cardíacos y si se justifica la búsqueda sistemática de isquemia en esta población.⁽⁴⁸⁾ Es necesario señalar que una prueba funcional normal se asocia habitualmente con buen pronóstico en la población general, con un valor predictivo negativo para infarto o muerte cardiovascular de entre el 98% y el 99% de acuerdo con un metaanálisis que incluyó 11.029 pacientes,⁽⁵⁷⁾ pero aun en estas condiciones los diabéticos constituyen un grupo de mayor riesgo, más alto aun en los que requieren insulina. La asociación de un perfil clínico determinado con marcadores indirectos de aterosclerosis subclínica, como el espesor íntima-media de las arterias carótidas medido con ultrasonido, podría componer un contexto de riesgo elevado, si bien todavía no hay evidencias que justifiquen su empleo en forma sistemática y tampoco hay consensos que lo recomienden.

Tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica y diabetes

Control de la glucemia

Si bien aún no existe suficiente evidencia surgida de estudios llevados a cabo en pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica crónica, algu-

nas conclusiones pueden extraerse de dos grandes experiencias en "prevención primaria", o sea en individuos sin cardiopatía isquémica. El "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS-33) comparó la incidencia de eventos macrovasculares y microvasculares al cabo de 10 años en 3.867 pacientes con diabetes tipo 2 asignados a tratamiento convencional o intensivo con sulfonilureas o insulina para lograr valores de glucemia en ayunas inferiores a 6 mmol/L (alrededor de 120 mg/dl). El tratamiento farmacológico logró un 25% de reducción de eventos microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía), pero sólo una disminución no significativa de infarto de miocardio, sin cambios en los demás puntos finales clínicos (muerte cardíaca o accidente cerebrovascular).⁽⁵⁸⁾ El otro estudio es el STENO-2, cuyo propósito fue dilucidar si la implementación de medidas estrictas, dirigidas a modificar el estilo de vida asociadas con medicación específica en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, era capaz de prevenir eventos cardiovasculares mayores; se asignó un grupo al mejor tratamiento convencional *versus* otro grupo a tratamiento con máxima reducción de la ingesta de grasas totales y saturadas, ejercicio físico programado, agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina, aspirina, metformina, gliclazida o insulina con el objeto lograr un valor de hemoglobina glicosilada inferior al 6,5% y tratamiento intensivo de la hipertensión y la dislipidemia. En el grupo con intervención intensificada, las metas se alcanzaron en el 20% a 50% de los casos y al cabo de 8 años de seguimiento se observó una mejoría significativa en la hemoglobina glicosilada, la presión arterial y los lípidos plasmáticos. Se logró además una reducción de alrededor del 50% de los puntos finales cardiovasculares, que fue más significativa para los eventos microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) que para los macrovasculares (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización o amputación). Estos resultados indicaron que se debieron tratar de forma intensiva 5 pacientes durante ese período para prevenir un evento cardiovascular.⁽⁵⁹⁾

Los estudios UKPDS-33 y STENO-2 confirman el beneficio del tratamiento intensivo de la diabetes, tanto con modificaciones importantes del estilo de vida como con agentes farmacológicos, para reducir la incidencia de eventos microvasculares; sin embargo, muestran menos consistencia acerca del efecto sobre los eventos macrovasculares. Es importante destacar que en el estudio STENO-2 no sólo se hizo hincapié en la normalización del metabolismo de los hidratos de carbono, sino que simultáneamente se trataron en forma intensiva los demás factores de riesgo, mientras que en el UKPDS-33 únicamente se intentó controlar las cifras de glucemia. Una conclusión importante es que la normalización de la glucemia parece esencial para reducir los eventos microvasculares, mientras que para mejorar el pronóstico macrovascular en pacientes diabéticos es indispensable además abordar la prevención cardiovascular total.

En un metaanálisis reciente se analizó este tema en ocho estudios aleatorizados de diabetes tipo 1 y seis de diabetes tipo 2, que evaluaron el valor del control intensivo de la glucemia. Se confirmó una reducción significativa del 62% de los eventos macrovasculares en la diabetes tipo 1 y del 19% en la diabetes tipo 2. En la diabetes tipo 1, el efecto se basó en la reducción de eventos coronarios y vasculares, mientras que en la diabetes tipo 2 lo fue sólo en eventos vasculares (cerebrales y periféricos). Por otra parte, dada la mayor incidencia de eventos en la diabetes tipo 2, el número necesario a tratar para obtener beneficio fue significativamente menor.⁽⁶⁰⁾

La importancia de la hiperglucemia posprandial fue puesta de manifiesto en el DECODE, un análisis sistemático de 13 cohortes europeas que involucraron un total de 25.364 individuos. El nivel de glucemia luego 2 horas de una prueba de tolerancia a la ingestión de 75 g de glucosa oral fue netamente más predictivo de mortalidad que la hiperglucemia en ayunas.⁽⁶¹⁾ Este hallazgo respalda la utilidad de las drogas bloqueadoras de la alfa-glucosidasa, que reducen la absorción intestinal de la glucosa. Un metanálisis de siete estudios prospectivos demostró que la acarbosa

redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio.⁽⁶²⁾

El control estricto de la glucemia se correlacionó con reducción de mortalidad y eventos microvasculares y macrovasculares.

Hipoglucemiantes

Las drogas hipoglucemiantes pueden actuar de varias maneras: reemplazando o estimulando la función de las células beta pancreáticas (insulina, sulfonilureas), mejorando la sensibilidad tisular a la insulina (biguanidas, tiazolidinedionas) o inhibiendo la absorción intestinal de la glucosa (acarbose). El estudio UKPDS-34 demostró que la metformina es capaz de reducir significativamente la incidencia de complicaciones cardiovasculares de la diabetes, de mortalidad relacionada con diabetes y de mortalidad total en comparación con dieta, sulfonilureas o insulina.⁽⁶³⁾ El estudio PROACTIVE analizó 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica y demostró una reducción significativa del 16% en el punto final secundario compuesto por la asociación de mortalidad total, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular en pacientes tratados durante un promedio de 34 meses con pioglitazona.⁽⁶⁴⁾ Estos dos estudios comentados sugieren que en pacientes con diabetes tipo 2 las biguanidas y las tiazolidinedionas (también llamadas glitazonas) son las drogas de elección, no sólo porque su mecanismo de acción es el específico de la diabetes tipo 2, sino porque se les han atribuido propiedades que se oponen a la génesis, el desarrollo y las complicaciones de la aterosclerosis (mejoran el perfil lipídico, redistribuyen la grasa corporal, mejoran la disfunción endotelial, reducen la migración y la proliferación celulares, el estado inflamatorio, la adhesividad plaquetaria y el PAI-1). Las glitazonas suelen favorecer la retención de líquidos y sal y producir edema, por lo que deben emplearse con precaución. La Sociedad Americana del Corazón publicó junto con la Sociedad Americana de Diabetes un consenso con las recomendaciones para

el uso de estas drogas en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁽⁶⁵⁾ Con respecto a las biguanidas, el efecto adverso más preocupante es la insuficiencia renal y por ello no deberían indicarse en pacientes con creatinina superior a 2,0 ml/dl.

Hipolipemiantes

A pesar de que parece probado que un control estricto de la glucemia es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica o sus equivalentes (arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular o aneurisma de la aorta), es indispensable abordar un tratamiento intensivo de los demás factores de riesgo mayores (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo) y una adecuada antiagregación plaquetaria. De acuerdo con los consensos vigentes, los pacientes diabéticos coronarios deben alcanzar una concentración de colesterol LDL inferior a 70 mg/dl.⁽³⁸⁾ Las estatinas son las drogas de elección para lograr esta meta, por su efecto hipolipemiante y por sus propiedades pleiotrópicas (antiaterogénicas, antitrombóticas, antiproliferativas y mejoradoras de la función endotelial).

Un subestudio del ensayo 4S comparó el beneficio de 20 mg diarios de simvastatina en prevención secundaria, de acuerdo con la presencia de diabetes, glucemia en ayunas elevada o normal.⁽⁶⁶⁾ El número necesario a tratar para prevenir un evento coronario mayor fue de 7 en el primer grupo, de 8 en el segundo y de 12 en el tercero, por lo que se confirman los hallazgos de otras experiencias que revelan que el tratamiento con estatinas ofrece un beneficio sustancialmente mayor en los individuos con anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono.

En un metaanálisis de doce estudios (diez con estatinas y dos con gemfibrozil), que evaluaron el efecto del tratamiento hipolipemiante en la prevención de eventos coronarios mayores en pacientes diabéticos y no diabéticos, se observó un beneficio similar en ambos grupos; sin embargo, dado el mayor riesgo basal de los diabéticos, la reducción del riesgo absoluto fue muy superior en ellos.⁽⁶⁷⁾ El estudio CARDS exploró la utilidad de 10 mg diarios de atorvastatina en la

prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores en 2.838 pacientes diabéticos de alto riesgo pero con lípidos normales. Este ensayo finalizó 2 años antes de lo planeado por haberse comprobado reducciones significativas precoces de los puntos finales primarios establecidos en los pacientes tratados.⁽⁶⁸⁾ Esto refuerza la importancia del tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos aun en ausencia de dislipidemia.

En consecuencia, todo individuo diabético coronario debe recibir agentes hipolipemiantes (preferentemente estatinas) en dosis tanto mayores cuanto mayor sea el riesgo del paciente. En los casos en los que existe la tríada aterogénica característica de la diabetes (triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y partículas de lipoproteínas LDL pequeñas y densas) están indicados los fibratos, a pesar de que la información existente es mucho más escasa que con las estatinas. El único ensayo convincente es el VAHIT, que con el gemfibrozil demostró en 309 pacientes coronarios crónicos y diabéticos con colesterol HDL bajo y LDL normal una reducción significativa, del 32%, de la combinación de muerte, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular.⁽⁶⁹⁾ En este estudio, el colesterol HDL se elevó el 6% y los triglicéridos descendieron el 31%.

Antihipertensivos

La triple asociación de diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica es una situación de riesgo cardiovascular extremadamente alto. Todos los consensos recomiendan lograr en estos casos una meta de TA de 130/80 mm Hg y en los casos de insuficiencia renal asociada, cifras aun menores.⁽⁷⁰⁾ Las drogas de primera elección para el tratamiento de estos pacientes deberían ser aquellas que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), ya sea los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Eventualmente puede ser necesario asociarlos con bloqueantes cálcicos del tipo dihidropiridínico. Esta combinación es superior a la de betabloqueantes con diuréticos, debido a los efectos metabólicos negativos que posee esta última asociación.⁽⁷⁰⁾ En el estudio LIFE, en la población

general el losartán fue más eficaz que el atenolol para la reducción de la mortalidad cardiovascular (reducción comparativa del 13%). En los diabéticos, este beneficio fue aun mayor: alcanzó el 37%.⁽⁷¹⁾

Tanto los IECA como los ARA II han demostrado que mejoran la calidad de vida y reducen la mortalidad en múltiples estudios de prevención primaria y secundaria, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, aunque aún no existe experiencia específica en pacientes coronarios diabéticos. Además del bloqueo del SRA, estas drogas mejoran la función endotelial. Este hecho se expresa clínicamente por la reducción de la microalbuminuria, que es un indicador sensible no sólo de daño glomerular, sino también de disfunción endotelial de otros territorios vasculares. Otros mecanismos beneficiosos relacionados con la vasodilatación son la mejoría de la irrigación del páncreas y la facilitación del ingreso de glucosa en las células. Asimismo, el aumento del potasio plasmático secundario al bloqueo del SRA optimiza la función de las células beta del páncreas.

En los casos en que está indicado el empleo de betabloqueantes, deberían seleccionarse aquellos con mejor perfil metabólico, como los que poseen además un efecto bloqueante alfa. El estudio GEMINI evaluó 1.235 pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 que recibían IECA o ARA II y fueron asignados a carvedilol o metoprolol. Al cabo de 35 semanas de seguimiento, ambos betabloqueantes redujeron la presión arterial de una manera similar, pero la hemoglobina glicosilada aumentó con el metoprolol y no se modificó con el carvedilol; además la sensibilidad a la insulina mejoró con el carvedilol pero no con el metoprolol y la aparición de microhematuria fue menos frecuente con el carvedilol.⁽⁷²⁾

Revascularización miocárdica

Las indicaciones de la revascularización miocárdica en la diabetes no difieren sustancialmente de las del resto de la población. Básicamente son la respuesta inadecuada al tratamiento médico, la existencia de pruebas funcionales no invasivas de alto riesgo y la presencia de disfunción ven-

tricular con viabilidad miocárdica. La diferencia radica en que la presencia de diabetes agrega mayor riesgo a la cardiopatía isquémica y, en consecuencia, una intervención más precoz tendría mayor beneficio absoluto. Estas consideraciones deben confrontarse contra el mayor riesgo que sufren los diabéticos tanto con la angioplastia transluminal coronaria (ATC) como con la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), ya sea por la mayor mortalidad que agrega la diabetes como por la mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares, infecciosas, renales, hemorrágicas y neurológicas que ocurren en el posoperatorio de ambos procedimientos.

Las primeras comparaciones entre ATC (en la gran mayoría de los casos con balón sin *stent*) y CRM en pacientes con enfermedad de múltiples vasos proceden de los estudios aleatorizados BARI, un ensayo multicéntrico patrocinado por el NIH de los Estados Unidos que incluyó 1.800 pacientes (20% diabéticos), y EAST, con 392 casos (23% diabéticos). Las conclusiones de ambos fueron esencialmente similares: en pacientes con lesiones de tres vasos la mortalidad global fue muy similar en ambas ramas, pero los pacientes tratados con ATC requirieron más procedimientos de nueva revascularización (generalmente CRM) por angina o reestenosis que los inicialmente asignados a CRM. Sin embargo, en el subgrupo de los diabéticos, la sobrevida a los 7 años fue significativamente superior con CRM en el estudio BARI (76,4% versus 55,7%),⁽⁷³⁾ y en el EAST la supervivencia de los pacientes asignados a ATC fue del 82,6% en los no diabéticos y de sólo el 60,1% en los diabéticos.⁽⁷⁴⁾ Estos hallazgos pueden explicarse por el hecho de que en la diabetes es de crucial importancia la revascularización completa, que suele lograrse más frecuentemente con CRM, y la mayor incidencia de reestenosis luego de la ATC, que también es más común en los diabéticos. Otra conclusión del estudio BARI fue que la ventaja aportada por la CRM en los pacientes diabéticos estaba limitada sólo a los casos en los que se había utilizado la arteria mamaria interna como conducto de revascularización, mientras que en los que se emplearon puentes venosos los resultados fue-

ron similares a los de la ATC. Curiosamente, en los pacientes del registro BARI (los que no fueron aleatorizados, pero seguidos paralelamente) los resultados de CRM y ATC fueron similares aun entre los diabéticos. Esto aporta un contundente argumento a favor del valor del criterio médico en las decisiones terapéuticas, dado que en los pacientes no aleatorizados la indicación del tratamiento fue el resultado de un análisis individualizado del paciente y no del azar.

La aparición de los *stents* modificó en parte los resultados en los pacientes diabéticos. Tanto en el estudio ARTS⁽⁷⁵⁾ como en el ERACI II⁽⁷⁶⁾ la sobrevida no fue diferente en las ramas CRM y ATC. La reestenosis y la necesidad de revascularización se redujo respecto de la ATC con balón, pero continuó siendo significativamente más frecuente que con CRM. La utilización de inhibidores de las glicoproteínas plaquetarias IIb/IIIa asociados con la ATC electiva en pacientes diabéticos mejora sus resultados vitales, como se observó en un metaanálisis en el que la mortalidad de los pacientes en los que se emplearon dichos agentes se redujo del 4,5% al 2,5%.⁽⁷⁷⁾ La introducción de los *stents* liberadores de drogas (SLD) redujeron notablemente la tasa de reestenosis a corto y mediano plazo, hecho que acercó notablemente sus resultados a los de la CRM, aunque durante el XV Congreso Mundial de Cardiología llevado a cabo en Barcelona en 2006 se conocieron los resultados de dos metaanálisis en los que se registraron accidentes graves al cabo de 4 a 5 años con SLD (oclusión aguda seguida de infarto o muerte). Una probable explicación de estas complicaciones sería el bloqueo de la endotelización provocada por la droga antiproliferativa a nivel de la implantación del *stent*, con exposición directa del metal a la sangre y el desencadenamiento de trombosis aguda. De todos los análisis surgió que la discontinuación prematura de la terapia antiplaquetaria fue ampliamente un predictor de la reestenosis del SLD. En diciembre de 2006, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos convocó a un panel de expertos de sociedades científicas y la industria para analizar este problema. La conclusión fue que la implantación de SLD continúa

siendo una indicación de clase I con nivel de evidencia A en casos documentados de alto riesgo de reestenosis o estenosis *intrastent*, pero bajo la protección del tratamiento antiplaquetario dual (aspirina más clopidogrel) durante por lo menos 12 meses y quizás indefinidamente.⁽⁷⁸⁾ Gran parte de la información necesaria para dilucidar las ventajas comparativas de la revascularización con ATC o CRM en la diabetes surgirá de grandes estudios que se encuentran en marcha, como el BARI IID, el FREEDOM o el CARDIA.⁽⁷⁹⁾ Por el momento, las ventajas y los inconvenientes de cada una de estas estrategias se discutirán en una controversia satélite a esta presentación.

Conclusiones

El paciente coronario diabético pertenece a un grupo de elevada morbilidad, que requiere la máxima atención por parte del sistema de salud. En la mujer diabética, la enfermedad coronaria es más agresiva que en el hombre, por lo que no debería menospreciarse su riesgo coronario, cosa que ha ocurrido de manera frecuente hasta el presente.

Son conocidas las enormes dificultades que existen para lograr una adherencia adecuada a las medidas destinadas a intensificar la prevención cardiovascular, particularmente en pacientes asintomáticos. Cualquier médico que cumple sus tareas en la comunidad conoce la resistencia que ofrecen los pacientes para cumplir con las prescripciones relacionadas con la alimentación, la actividad física o el tabaquismo.⁽⁸⁰⁾ Esto se aprecia aun en sociedades desarrolladas con un nivel educativo y sociocultural elevado, como se desprende de los estudios UKPDS⁽⁵⁸⁾ y STENO 2,⁽⁵⁹⁾ en los que se logró un cumplimiento escaso para alcanzar las metas preestablecidas. Es sabido que los participantes de ensayos clínicos están especialmente motivados, por lo que los resultados en la comunidad seguramente serán mucho más desalentadores.

Algo similar ocurre con las dificultades para lograr la adherencia al tratamiento farmacológico.

Un paciente hipertenso, diabético y coronario puede hallarse medicado con hasta ocho tipos diferentes de medicamentos, algunos con más de una toma diaria. Esta situación se agrava aún más si además tiene otra comorbilidad frecuente, como artrosis, enfermedad gastroduodenal o trastornos emocionales, que agregan complejidad y costos tratamiento cotidiano. Estos dilemas generan sensibles dificultades en el médico y en el sistema de salud y representan uno de los mayores desafíos de la medicina para la implementación de la prevención cardiovascular.

Referencias

(La bibliografía en negrita es la que los autores destacan como lectura complementaria al texto. Se encuentra a su disposición en nuestra biblioteca o a través de www.sac.org.ar [tres, sin cargo]).

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.
2. Brezinka V, Padmos I. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1994;15:1571-84.
3. Howard BV, Rodríguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller RH, et al. AHA conference proceedings. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing group I: Epidemiology. *Circulation* 2002;105:e132-e137.
4. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White MD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171-9.
5. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
6. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-9.
7. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worlewy S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:920-25.
8. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in

- acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1877-94.
9. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JD, Haffner SM, et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005;111:3489-93.
 10. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-97.
 11. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia. *Am J Med* 1994;96(Suppl 6A):25S-31S.
 12. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-21.
 13. Kisseba AH. Low density lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabet Metab Rev* 1987;3:619-51.
 14. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MA, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in non-insulin dependent diabetes. *Circulation* 1994;90:I50-I53.
 15. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-54.
 16. Sconamiglio R, Negut C, De Kreutzemberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;112:179-84.
 17. Vinik AI, Erbas T, Park TS. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;7:132-7.
 18. Darvi G, Catalons I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-74.
 19. Kannel EB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Prog Cardiol* 1978;120:672-6.
 20. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor-I in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-93.
 21. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-53.
 22. Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom A, Barnes RW, Tyroler HA, Heiss G. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus- the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:211-21.
 23. Van De Borne P, Hausberg M, Hoffman RP, Mark AL, Anderson EA. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. *Am J Physiol* 276:R178-R183, 1999.
 24. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:25-33.
 25. Cagliero E, Roth T, Roy S, Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high glucose induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1991; 40:102-10.
 26. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-84.
 27. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetes: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2004;24:1266-71.
 28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
 29. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: metanalysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
 30. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-20.
 31. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990;81:1680-87.
 32. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthesis by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5212-6.
 33. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Grienberg L, Ravnkar V, Sacks F. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-204.
 34. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992;69:176-8.
 35. Zhang F, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. 17 β estradiol attenuates voltage-dependent Ca⁺⁺ currents in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1994;193:C975-80.
 36. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158: 617-21.

37. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JAE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
38. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:1343-421.
39. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyoraka K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
40. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422-7.
41. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) registry. *Circulation* 2000;102:1014-9.
42. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
43. Grundy SM. Diabetes and coronary risk equivalence. What does it mean? *Diabetes Care* 2006;9:457-60.
44. Albers AR, Ktichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006;113:583-92.
45. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69:498-506.
46. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986;146:2229-30.
47. Di Carli MF, Hachamovitch R. **Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? J Am Coll Cardiol** 2005;45:50-53.
48. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
49. Rajagolapan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-9.
50. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, De Amici E, Geroldi D, et al. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1418-24.
51. Topol EF, Nissen SE. Our pre-occupation with luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
52. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
53. Wei M, Gibbons L, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardio-respiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605-11.
54. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-7.
55. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25:1042-8.
56. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
57. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-37.
58. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
59. Gaede P, Vedel P, Larsen Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. **Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med** 2003;348:383-93.
60. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
61. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology:*

- Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-21.
62. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16.
 63. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:854-65.
 64. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
 65. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.
 66. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Bocuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-7.
 67. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
 68. Colhoun HM, Betteridge J, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
 69. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
 70. **Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
 71. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 72. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FM, Phillips RA, et al, for the GEMINI investigators. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type-2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227-36.
 73. Alderman EL, Brooks MM, Bourassa MG, et al. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
 74. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
 75. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.
 76. Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-8.
 77. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-8.
 78. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;113:156-75.
 79. **Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: Part II: Recent advances in coronary revascularization.** *J Am Coll Cardiol* 2007;49:643-56.
 80. **Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I: Recent advances in prevention and noninvasive management.** *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:631-42.